



①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 42 07 657 A 1**

⑳ Aktenzeichen: P 42 07 657.9
㉑ Anmeldetag: 11. 3. 92
㉒ Offenlegungstag: 17. 9. 92

㉓ Int. Cl.⁵
C 09 J 153/00
C 09 J 153/02
C 09 J 11/06
A 61 K 31/51
// C09J 193/04,
157/02,145/02,
161/04,121/00,
189/00,101/08,
103/04,105/00,
105/04,129/04,
133/02,171/02

DE 42 07 657 A 1

③0 Unionspriorität: ③2 ③3 ③1
12.03.91 JP 74038/91

⑦1 Anmelder:
Takeda Chemical Industries, Ltd., Osaka, JP

⑦4 Vertreter:
von Kreisler, A., Dipl.-Chem.; Selting, G., Dipl.-Ing.;
Werner, H., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.; Fues, J.,
Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.; Böckmann gen. Dallmeyer,
G., Dipl.-Ing.; Hilleringmann, J., Dipl.-Ing.; Jönsson,
H., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.; Meyers, H., Dipl.-Chem.
Dr.rer.nat., Pat.-Anwälte, 5000 Köln

⑦2 Erfinder:
Matsuoka, Masayoshi, Osaka, JP; Yamamoto,
Yoshinori, Chiba, JP; Yamada, Masayuki, Kawani,
Hyogo, JP; Kawaji, Toshikuni, Kagawa, JP

⑤4 Medizinische Klebstoffe

⑤7 Eine pharmazeutische Basis für einen medizinischen Klebstoff umfaßt 5 bis 40 Gew.-% eines A-B-A-Block-Copolymers, z. B. eines Styrol-Isopren-Styrol-Block-Copolymers, 10 bis 50 Gew.-% eines Klebrigmachers, 5 bis 30 Gew.-% einer Öl-Komponente, z. B. flüssigen Kautschuk, 0,1 bis 10 Gew.-% eines hydrophilen Polymers und 1 bis 40 Gew.-% Wasser. Die Basis kann weiterhin 0,01 bis 2 Gew.-% eines Antioxidationsmittels enthalten. Das hydrophile Polymer besitzt die Fähigkeit, Wasser festzuhalten. Eingearbeitet in diese Basis ist ein medizinischer Wirkstoff, der eine Disulfid-Bindung enthält, etwa ein aktives Vitamin B₁-Derivat oder ein Salz desselben (z. B. Fursultiamin-hydrochlorid). Die vorerwähnte Basis ist einer langanhaltenden Beständigkeit des eine Disulfid-Bindung enthaltenden medizinischen Wirkstoffs, der Aufnahme desselben durch die Haut und einer erhöhten Haftung des Präparats förderlich.

DE 42 07 657 A 1

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft einen medizinischen Klebstoff, der frei von einer Desaktivierung eines eine Disulfid-Bindung enthaltenden medizinischen Bestandteils ist.

Zur Linderung der durch Vitamin B₁-Mangel verursachten Symptome wie Neuralgie, Myalgie, Arthralgie und physischer Müdigkeit ist es gängige Praxis, ein analgetisches/antiinflammatorisches Mittel parenteral oder oral zu verabreichen. Injektionen sind jedoch mit Schmerzen verbunden, während eine orale Medikation dahin tendiert, Nebenwirkungen wie Übelkeit, Sodbrennen, epigastrische Beschwerden und so weiter hervorzurufen. Zur Linderung solcher Symptome können äußerliche Präparate zur topischen Anwendung mit Vorteil indiziert sein.

Von solchen äußerlichen Präparaten sind Salben, Cremes, Lotionen etc. für örtliche Anwendungen gut geeignet, verursachen jedoch das Problem einer Variation der Anwendungsmenge sowie die Mühe, eine Verschmutzung der getragenen Bekleidung durch Okklusionsverbände oder dergleichen zu verhindern.

Andererseits stellen medizinische Klebstoffe die Absorption einer Medikament-Substanz am Ort ihrer Anwendung mittels einer einfachen Prozedur und trotzdem mit einem verringerten Risiko der oben erwähnten Nebenwirkungen sicher. Bekannt als solche medizinischen Klebstoffe sind Pflaster (Klebebänder), die frei von Feuchtigkeit sind, und Kataplasmen oder Packungen, die reich an Feuchtigkeit sind. Die mit Bändern versehenen Pflaster sind so konzipiert, daß sie hochgradig haftfest sind, so daß sie vom Ort der Anwendung nicht leicht entfernt werden, selbst dann nicht, wenn sie auf beweglichen Teilen des Körpers angebracht werden. Aus diesem Grund geschieht es oft, daß beim Entfernen eines Pflasters die Körperhaare am Ort der Anwendung gezogen werden, was schmerzhaft ist. Aus diesem Grunde sind viele medizinische Klebemittel, die analgetische/antiinflammatorische Medikamente enthalten, in Form eines Kataplasmas verfügbar, in Erwartung der kühlenden Wirkung des darin enthaltenen Wassers und der Leichtigkeit der Diffusion des Medikaments durch die Haut.

In einer wäßrigen Lösung eines oder mehrerer, die Basis für ein derartiges Kataplasma bildenden Rohstoffe (z. B. Gelatine, Stärke, Agar, Carboxymethylcellulose, Carboxyvinyl-Polymer, Polyacrylsäure, Natriumpolyacrylat, Methylvinylether-Maleinsäureanhydrid-Copolymer etc.) erleidet der medizinische Inhaltsstoff, insbesondere ein eine Disulfid-Bindung enthaltender medizinischer Wirkstoff wie Fursultiamin, eine chemische Reaktion und wird so rasch zersetzt, daß seine analgetische/antiinflammatorische Wirkung nicht über eine hinreichend lange Zeit aufrechterhalten werden kann.

Die JP-OS 1 01 420/1979 offenbart einen Naßverband (Umschlag) auf der Basis eines wasserhaltigen Gels, das durch Dispergieren von Wasser in feinen Tröpfchen in einer geschlossenen, aus einem Block-Copolymer A-B-A und einem Öl bestehenden Öl-Phase mit Hilfe eines Emulgators hergestellt wird und einen medizinischen Wirkstoff, etwa ein analgetisches/antiinflammatorisches Mittel in der Basis enthält, wobei die Wasser-Tröpfchen etwa 5 bis 70 Gew.-% der gesamten Zusammensetzung ausmachen. Wenn jedoch ein eine Disulfid-Bindung aufweisender, medizinischer Wirkstoff in eine solche Basis eines Umschlags eingearbeitet wird, wird der Wirkstoff desaktiviert, wie oben erwähnt ist, so daß die gewünschte analgetische/antiinflammatorische Wirkung nicht über eine hinreichend lange Zeit hinweg anhaltend erreicht werden kann. Darüber hinaus besteht die Gefahr, daß der Naßverband eine Alterung seiner Klebrigkeit erleidet und damit auch die Wirkung der transdermalen Diffusion des medizinischen Wirkstoffs einbüßt. Da weiterhin einem solchen medizinischen Klebstoff, der durch Dispergieren von Wasser-Tröpfchen mittels eines Emulgators erhältlich ist, das Wasser-Absorptionsvermögen fehlt, besteht auch die Tendenz, daß die Transpiration dazu führt, daß der Umschlag sich leicht von dem Ort seiner Anwendung ablöst. Die Leichtigkeit, mit der der Klebstoff seine Klebefähigkeit verliert, bedeutet auch einen weiteren Verlust der Wirksamkeit der perkutanen Aufnahme des medizinischen Wirkstoffs.

Die JP-OS 2 12 429/1984 offenbart ein Kataplasma, das ein A-B-A-Block-Copolymere enthaltendes Basis-Polymer und ein Öl oder eine höhere Fettsäure als erweichendes Mittel, eine wäßrige Lösung eines hydrophilen Polymers, die ein hydrophiles Polymer, einen mehrwertigen Alkohol und Wasser enthält und in dem Basis-Polymer dispergiert ist, und einen medizinischen Wirkstoff umfaßt. Wenn jedoch ein eine Disulfid-Bindung enthaltender, medizinischer Wirkstoff in dem obigen Kataplasma eingesetzt wird, wird der Wirkstoff desaktiviert, so daß sein pharmakologischer Effekt nicht über eine hinreichend lange Zeit aufrechterhalten werden kann.

Aus diesem Grunde ist es ein Ziel der Erfindung, einen medizinischen Klebstoff bereitzustellen, der eine hohe Stabilität eines eine Disulfid-Bindung enthaltenden medizinischen Wirkstoffs und einen langanhaltenden hohen Grad der Haftwirkung und der perkutanen Absorption sicherstellt.

Es ist ein anderes Ziel der Erfindung, einen medizinischen Klebstoff bereitzustellen, der eine langanhaltende analgetische/antiinflammatorische Wirkung sicherstellt.

Noch ein anderes Ziel der Erfindung ist es, einen medizinischen Klebstoff bereitzustellen, der wasseraufnahmefähig ist und bei Transpiration sein Haftvermögen nicht verliert.

Die Erfinder der vorliegenden Erfindung haben eingehende Untersuchungen durchgeführt, um die oben bezeichneten Ziele zu erreichen; dabei haben sie gefunden, daß in einer speziell formulierten Basis ein eine Disulfid-Bindung enthaltender medizinischer Wirkstoff stabil bleibt und daß ein solchermaßen hergestellter Klebstoff in der Lage ist, in bemerkenswerter Weise die genannten Symptome ohne die Gefahr von Nebenwirkungen zu lindern und dabei die oben genannte kühlende Wirkung des Wassers auszunutzen. Die vorliegende Erfindung wurde auf der Grundlage der obigen Befunde entwickelt.

Dementsprechend macht die vorliegende Erfindung einen medizinischen Klebstoff verfügbar, der eine ein A-B-A-Block-Copolymer, einen Klebrigmacher, eine Öl-Komponente, ein hydrophiles Polymer und Wasser enthaltende Basis und, in diese eingearbeitet, einen eine Disulfid-Bindung enthaltenden medizinischen Wirkstoff umfaßt.

In dem genannten Block-Copolymer bezeichnet der Block A eine harte Polymer-Einheit wie Polystyrol, während der Block B eine weiche Polymer-Einheit wie Polybutadien, Polyisopren oder dergleichen ist. Zu den

Block-Copolymeren zählen, unter anderen, Styrol-Isopren-Styrol-Block-Copolymere.

Zu den Klebrigmachern zählen, unter anderen, Colophonium und seine Derivate, Petroleum-Kohlenwasserstoff-Harze und die entsprechenden hydrierten Harze, Cumaron-Harze, Terpen-Harze und Phenol-Harze. Die Öl-Komponente umfaßt, neben anderen, flüssigen Kautschuk, Paraffin-Öl, Naphthen-Öl und Wachse.

Das hydrophile Polymer hält Wasser fest und wird zusammen mit Wasser ohne Hilfe eines Emulgators dispergiert. Zu den hydrophilen Polymeren zählen sowohl wasserlösliche als auch mit Wasser quellbare Polymere (hochgradig Wasser aufnehmende Polymere). Als Beispiele für solche Polymere erwähnt seien verschiedene wasserlösliche Polymere wie Gelatine, Mannan, verschiedene Gummien, Stärke-Derivate, Cellulose-Derivate, Poly(vinylalkohol), Poly(ethylenoxid), Polyacrylsäure-Salze, Alginsäure-Salze, Acryl-Polymere etc. und Copolymere derselben, die mit Wasser quellbare Polymere umfassen.

Die ungefähren Verhältnisse dieser Komponenten in der Basis sind: 5 bis 40 Gew.-% A-B-A-Block-Copolymer, 10 bis 50 Gew.-% Klebrigmacher, 5 bis 30 Gew.-% Öl-Komponente, 0,1 bis 10 Gew.-% hydrophiles Polymer und 1 bis 40 Gew.-% Wasser.

Die Basis kann ein Antioxydationsmittel in einem Mengen-Anteil von etwa 0,01 bis 2 Gew.-% enthalten.

Eingearbeitet in die Basis der obigen Zusammensetzung ist ein Disulfid-Bindung enthaltender medizinischer Wirkstoff wie ein aktives Vitamin B₁-Derivat oder ein Salz desselben. Der medizinische Wirkstoff umfaßt solche Verbindungen, die ohne weiteres von der Haut her aufgenommen werden können, jedoch der Gefahr unterliegen, daß sie in den konventionellen Grundlagen deaktiviert werden, wie etwa Thiamintetrahydrofurfuryldisulfid oder dessen Salze. Wenn der medizinische Wirkstoff auf diese Weise mit der oben beschriebenen speziellen Base formuliert wird, kann er über einen langen Zeitraum hinweg stabil bleiben. Der Anteil des medizinischen Wirkstoffs in der Basis kann beispielsweise etwa 0,01 bis 10 Gew.-% betragen.

Auch andere Medikamenten-Wirkstoffe und Additive können in der Basis enthalten sein.

Fig. 1 zeigt ein Diagramm, das die in den Beispielen und in einem Vergleichsbeispiel erhaltenen Ergebnisse darstellt.

Fig. 2 zeigt eine graphische Darstellung, die die Ergebnisse des Kontroll-Versuchs in dem Experimental-Beispiel wiedergibt.

Fig. 3 zeigt eine graphische Darstellung, die die Ergebnisse der Anwendung des medizinischen Klebstoffs des Vergleichsbeispiels in dem Experimental-Beispiel wiedergibt.

Fig. 4 zeigt eine graphische Darstellung, die die Ergebnisse der Anwendung des medizinischen Klebstoffs von Beispiel 1 in dem Experimental-Beispiel wiedergibt.

Der Block A des in der Base enthaltenen Block-Copolymers A-B-A ist eine harte Polymer-Einheit, und der Block B desselben ist eine weiche Polymer-Einheit. Erwähnt als Beispiele für den Block A seien Polymere von Vinyl-Verbindungen wie eine aromatische Vinyl-Verbindung, z. B. Styrol, Methylstyrol und so weiter. Der Block B kann ein Polymer einer konjugierten Dien-Verbindung wie Butadien, Isopren und so weiter sein. Das Molekulargewicht des Blocks A kann beispielsweise etwa 1000 bis 50×10^4 betragen, während das Molekulargewicht des Blocks B beispielsweise etwa 5000 bis 20×10^4 betragen kann. Zu den bevorzugten Block-Copolymeren zählen ein Styrol-Butadien-Styrol-Block-Copolymer und ein Styrol-Isopren-Styrol-Block-Copolymer. Besonders bevorzugt wird ein Styrol-Isopren-Styrol-Block-Copolymer.

Der Mengen-Anteil des A-B-A-Block-Copolymers in der Basis beträgt etwa 5 bis 40 Gew.-% und vorzugsweise etwa 5 bis 25 Gew.-%. Wenn das Block-Copolymer weniger als 5 Gew.-% ausmacht, fehlt es dem fertigen Präparat an Elastizität und Kohäsionskraft und infolgedessen an Maßhaltigkeit, während der Einsatz des Block-Copolymers in einer 40 Gew.-% übersteigenden Menge dazu neigt, zu bewirken, daß es dem fertigen Produkt an Haftfähigkeit und Klebrigkeit fehlt.

Der Klebrigmacher kann irgendeine der verschiedenartigen Substanzen sein, die in gewöhnlichen Klebstoff-Zusammensetzungen verwendet werden. Als derartige klebrig machende Mittel können Colophonium und seine Derivate erwähnt werden, etwa Colophonium selbst, hydrierte Colophonium-Produkte, deren Ester eines mehrwertigen Alkohols, beispielsweise Ester-Gummien; Petroleum-Kohlenwasserstoff-Harze wie synthetische Polyterpen-Harze, aromatische Kohlenwasserstoff-Harze, aliphatische Kohlenwasserstoff-Harze, alicyclische gesättigte Kohlenwasserstoff-Petroleum-Harze, Dicyclopentadien-Harz etc. und die entsprechenden hydrierten Harze; Cumaron-Harze wie Cumaron-Inden-Harz; Terpen-Harze wie Terpen-Phenol-Harz, Polyterpen-Harz etc., Phenol-Harze und so weiter. Diese klebrigmachenden Mittel können allein oder in Kombination verwendet werden.

Der Anteil des klebrigmachenden Mittels in der Basis beträgt etwa 10 bis 50 Gew.-% und vorzugsweise etwa 15 bis 40 Gew.-%. Wenn der Anteil des klebrigmachenden Mittels kleiner als 10 Gew.-% ist, ist die Klebrigkeit des fertigen Präparats inadäquat, während der Einsatz des klebrigmachenden Mittels in einer Menge über 50 Gew.-% die Tendenz begünstigt, das fertige Präparat hart zu machen und seine Klebefestigkeit herabzusetzen.

Die Öl-Komponente umfaßt, unter anderem, flüssige Kautschuk-Arten wie flüssiges Polybutadien, flüssiges Polybuten, flüssiges Polyisopren, flüssiges Polyisobutyl, depolymerisierten Kautschuk etc.; Öle wie diejenigen in der Paraffin- oder Naphthen-Reihe; und Wachse wie Paraffin-Wachs, Carnauba-Wachs, mikrokristallines Wachs, Bienenwachs, Polyethylen und so weiter.

Der Mengen-Anteil der genannten Öl-Komponente in der Basis beträgt etwa 5 bis 30 Gew.-% und vorzugsweise etwa 5 bis 25 Gew.-%. Wenn der Anteil des Öls kleiner als 5 Gew.-% ist, ist das fertige Präparat in seinem Haftvermögen inadäquat. Wenn umgekehrt die Öl-Komponente in einer Menge von mehr als 30 Gew.-% vorliegt, ist die Kohäsionskraft des fertigen Präparats schlecht, und es besteht die Tendenz, die Haut nach dem Entfernen klebrig zurückzulassen.

Das hydrophile Polymer zur Verwendung gemäß der Erfindung umfaßt sowohl wasserlösliche Polymere als auch mit Wasser quellbare Polymere (stark Wasser aufnehmende Polymere). Somit zählen zu den hydrophilen

Polymere wasserlösliche Polymere wie Gelatine, Mannan, verschiedene Gummen, Stärke-Derivate (z. B. mit Stärke gepfropft Acrylat-Copolymer), Cellulose-Derivate wie Carboxymethylcellulose, Poly(vinylalkohol), Poly(ethylenoxid), Polyacrylsäure-Salze und andere Acryl-Polymere, Alginsäure-Salze etc. sowie mit Wasser quellbare Polymere, die deren Copolymere umfassen. Besonders bevorzugt sind Poly(vinylalkohol), Stärke-Derivate, Poly(ethylenoxid), Gummen und Copolymere derselben. Solche mit Wasser quellbaren Copolymeren vermögen aufgrund der Aufnahme von viel Wasser zu quellen. Als solche Polymere können diejenigen, die etwa vom 5- bis zum 2000fachen ihres Eigengewichts an Wasser aufnehmen, eingesetzt werden. Zu besonders bevorzugten Polymeren zählen wasserlösliche Polymere, insbesondere Polyvinylalkohol. Die wasserlöslichen Polymeren und die mit Wasser quellbaren Polymeren können unabhängig voneinander oder in Kombination eingesetzt werden.

Infolge des Einsatzes eines solchen hydrophilen Polymers wird Wasser in einer Weise dispergiert, daß es durch das Polymer ohne die Hilfe eines Tensids zur Dispergierung und Emulgierung des Wassers festgehalten wird. Auf Grund dessen ist es nunmehr möglich, nicht nur eine Abnahme der Klebrigkeit und ein Ablösen des fertigen Präparats infolge der Transpiration vom Ort seiner Anwendung zu verhindern, sondern auch die perkutane Aufnahme des medizinischen Wirkstoffs zu verstärken.

Art und Menge eines solchen hydrophilen Polymers werden im Hinblick auf die Stabilität des medizinischen Wirkstoffs ausgewählt. Der Anteil des hydrophilen Polymers kann beispielsweise 0,1 bis 10 Gew.-% betragen. Wenn der Anteil kleiner als 0,1 Gew.-% ist, wird das Wasserhaltevermögen des fertigen Präparats geopfert, während das Präparat zu einer harten Konsistenz tendiert, wenn der Gehalt an hydrophilem Polymer 10 Gew.-% übersteigt.

Der Wasser-Anteil in der Basis beträgt etwa 1 bis 40 Gew.-%, vorzugsweise etwa 5 bis 35 Gew.-% und für noch bessere Ergebnisse etwa 10 bis 30 Gew.-%. Wenn der Wasser-Gehalt kleiner als 1 Gew.-% ist, werden die Kühlwirkung des Wassers und die Wirksamkeit der Arzneimittel-Abgabe beeinträchtigt. Wenn andererseits der Wasser-Anteil mehr als 40 Gew.-% ausmacht, wächst die Tendenz in Richtung auf eine nicht mehr ausreichende Klebefähigkeit des Präparats.

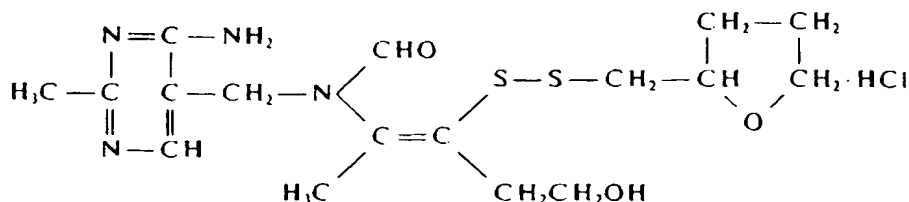
Zum Zweck der Verstärkung der Stabilität der Basis und des medizinischen Wirkstoffs kann ein Antioxidationsmittel in die Basis eingearbeitet werden. Das Antioxidationsmittel kann eine beliebige, die Oxidation hemmende Substanz sein, die befähigt ist, den Abbau und die Alterung der Basis zu hemmen. Demgemäß zählen zu den Antioxidationsmitteln, neben anderen, Alkylphenol-Verbindungen wie 2,6-Di-*t*-butyl-*p*-cresol (BHT); Alkylen-bisphenol-Verbindungen wie 2,2'-Methylenbis(4-methyl-6-*t*-butylphenol); Thiopropionsäureester wie Dilauryl-3,3'-thiodipropionat; Phosphor-Verbindungen wie Nonylphenylphosphit; Amin-Verbindungen wie *N*-Phenyl-naphthylamin; und so weiter.

Die Menge des Antioxidationsmittels sollte ausreichen, um eine Verfärbung der Basis und des fertigen Präparats und ein Altern der Klebefähigkeit zu verhindern, und kann beispielsweise etwa 0,01 bis 2 Gew.-% betragen.

Weiterhin kann die Basis andere bekannte Bestandteile wie die perkutane Absorption fördernde Mittel, Öle, Flüssigparaffin, Lanolin, farbgebende Mittel, Maskierungsmittel, Mittel zur pH-Wert-Einstellung, Stabilisatoren, Konservierungsmittel und Streckmittel wie Titandioxid, Kaolin, Bentonit und so weiter enthalten.

Die Basis der obigen Zusammensetzung verhält sich wie ein wasserhaltiger Schmelzkleber und bietet sowohl die Kühlwirkung des Wassers als auch die Langzeit-Beständigkeit des medizinischen Wirkstoffs. Aus diesem Grunde können die Klebefähigkeit der Basis und des den medizinischen Wirkstoff enthaltenden Fertigpräparats und damit ein hoher Grad der perkutanen Aufnahme des medizinischen Wirkstoffs über eine hinreichend lange Zeit aufrechterhalten werden.

In dem medizinischen Klebstoff der Erfindung wird der eine Disulfid-Bindung enthaltende medizinische Wirkstoff in die obige Basis eingearbeitet. Der medizinische Wirkstoff kann eine beliebige Verbindung sein, die eine Disulfid-Bindung aufweist. Der bevorzugte medizinische Wirkstoff ist einer mit analgetischer/antiinflammatorischer Aktivität. Bevorzugte Beispiele für einen solchen medizinischen Wirkstoff sind aktive Vitamin B₁-Derivate und deren Salze wie Thiaminpropyldisulfid (TPD), Thiamintetrahydrofurfuryldisulfid (Fursultiamin, TTFD), Thiamin-6-methoxycarbonyl-l-acetylthiopentyldisulfid (TATD) und deren Salze und so weiter. Besonders geeignet sind TTFD und dessen Salze. Das Hydrochlorid des TTFD kann durch die folgende Strukturformel wiedergegeben werden.



Als Salze eines solchen aktiven Vitamin B₁-Derivats erwähnt werden können anorganische Salze wie Hydrochlorid, Sulfat, Nitrat, Phosphat etc.; Salze mit Halogenwasserstoffsäuren wie das Hydrofluorid, das Hydrobromid etc.; niedere Alkansulfonate wie Methansulfonat, Trifluormethansulfonat, Ethansulfonat etc.; Arylsulfonate wie Benzolsulfonat, p-Toluolsulfonat etc., und Salze verschiedener organischer Säuren wie Fumarat, Succinat, Citrat, Tartrat, Oxalat und so weiter.

Die aktiven Vitamin B₁-Derivate und Salze lindern verschiedene Symptome, die mit Vitamin B₁-Mangelzuständen zusammenhängen, wie Neuralgie, Myalgie, Arthralgie und physische Müdigkeit. Diese Medikamente

sind bisher als Injektionen und Tabletten für die parenterale oder orale Verabreichung formuliert worden, jedoch ist nicht bekannt, daß diese Verbindungen in therapeutisch wirksamen Dosen transdermal verabreicht werden können. Da sie überdies der Gefahr unterliegen, in der üblichen Salbe oder anderen Grundlagen deaktiviert zu werden, ist kein medizinisches Klebemittel verfügbar, das irgendeinen dieser Wirkstoffe in einer Basis enthält.

Wenn der medizinische Wirkstoff in die Basis eingearbeitet wird, kann er stabil gehalten werden, und seine analgetisch/antiinflammatorische Wirkung kann lange Zeit aufrechterhalten werden. Gewünschtenfalls können zwei oder mehr Arten solcher medizinischer Wirkstoffe in die erfindungsgemäße Basis eingearbeitet werden.

Der Anteil des medizinischen Wirkstoffs in der Basis ist nicht kritisch, jedoch liegt er im allgemeinen im Bereich von etwa 0,01 bis 10 Gew.-%.

Der erfindungsgemäße medizinische Klebstoff kann solche anderen Arzneimittel-Wirkstoffe enthalten, wie sie gewöhnlich in Kataplasmen oder dergleichen verwendet werden, etwa l-Menthol, d.l.-Campher, Methylsalicylat, Glycolsalicylat, Vanillylnonylamid, pulverisierter Phellodendron, Capsicum-Extrakt, Diphenhydramin-hydrochlorid, Chlorphenyraminmaleat, Ammoniumglycyrrhetinat, Vitamin E und so weiter. Der Anteil solcher ergänzenden Arzneimittel-Wirkstoffe ist nicht kritisch, jedoch beträgt er im allgemeinen etwa 0,01 bis 10 Gew.-%.

Der medizinische Klebstoff der Erfindung kann mit Hilfe an sich bekannter Arbeitsweisen hergestellt werden. Ein typisches Herstellungsverfahren umfaßt das Schmelzen des A-B-A-Block-Copolymers, des Klebrigmachers und der Öl-Komponente unter Vermischen und Erhitzen, vorzugsweise bei etwa 120°C bis 180°C, und nach dem Erniedrigen der Temperatur der Schmelze, das Dispergieren des hydrophilen Polymers, des Wassers und eines medizinischen Wirkstoffs in derselben. Das Wasser wird vorzugsweise in Form einer wäßrigen Lösung des Polymers oder eines Wasser enthaltenden wasseraufnahmefähigen Polymers zugegeben. Der medizinische Wirkstoff kann zusammen mit dem hydrophilen Polymer und dem Wasser oder nach der Zugabe des hydrophilen Polymers und des Wassers hinzugefügt werden. Das Antioxidationsmittel, ölige Additive und andere ölige Arzneimittel-Wirkstoffe können im allgemeinen zusammen mit dem Block-Copolymer etc. unter Erhitzen oder, falls erforderlich, nach dem Erniedrigen der Temperatur der Schmelze, zugefügt werden.

Für den Schmelz-Misch-Vorgang kann ein Banbury-Mischer, ein Knetter oder dergleichen eingesetzt werden. Für die Zugabe und die Dispergierung des hydrophilen Polymers, des Wassers und des medizinischen Wirkstoffs in die gekühlte Masse wird vorzugsweise eine mit hoher Geschwindigkeit arbeitende Mischeinrichtung eingesetzt, etwa ein Hochgeschwindigkeits-Mischer, eine Kolloid-Mühle, ein Emulgiergerät, ein Ultraschall-Emulgiergerät oder dergleichen. Der Vorgang des Mischens unter hoher Geschwindigkeit kann bei einer Temperatur von etwa 50°C bis 100°C, vorzugsweise von etwa 75°C bis 90°C, und einer Rotationsgeschwindigkeit von etwa 1000 bis 30000 min⁻¹, vorzugsweise von etwa 1200 bis 5000 min⁻¹, durchgeführt werden.

Der auf diese Weise erhaltene medizinische Klebstoff kann unmittelbar als analgetisches/antiinflammatorisches Medikament verwendet werden, jedoch wird die den medizinischen Wirkstoff enthaltende Basis im allgemeinen in der Weise eingesetzt, daß sie als Schicht auf eine biegsame Grundfolie aufgetragen ist, z. B. auf einen Film oder eine Folie aus einem synthetischen Polymer, ein Gewebe-Material oder ein Vlies-Material, und mit einer Folie aus einem Kunststoff oder einem anderen Material bedeckt ist, die von der pharmazeutischen Basis abgezogen werden kann. Die biegsame Grundfolie kann eine poröse Schicht, um die das Medikament enthaltende Basis aufzunehmen, und eine Kaschierschicht umfassen. Eine eine poröse Schicht umfassende Grundfolie wird bevorzugt. Somit umfaßt der bevorzugte medizinische Klebstoff eine Grundfolie, eine pharmazeutische Basis-Schicht, die einen Disulfid-haltigen medizinischen Wirkstoff enthält, und eine Folie, die die pharmazeutische Basis-Schicht bedeckt und sich von dieser abziehen läßt.

Die Erfindung offenbart auch ein Verfahren zum Stabilisieren medizinischer Wirkstoffe, die eine Disulfid-Bindung enthalten. Bei diesem Verfahren zum Stabilisieren werden die Komponenten der im Vorstehenden beschriebenen Basis mit einem solchen, eine Disulfid-Bindung enthaltenden medizinischen Wirkstoff vermischt.

Die folgenden Beispiele sollen der Erläuterung der Erfindung im einzelnen dienen, sind jedoch keineswegs so zu verstehen, daß sie die Grenzen der Erfindung definieren. In diesen Beispielen sind alle Prozent-Angaben (%) auf das Gewicht bezogen.

Beispiele

Beispiel 1

	%
5 A-B-A-Block-Copolymer [Shell Chemical Co., Ltd., Japan, Styrol-Isopren-Styrol-Block-Copolymer, CARIFLEX TR-1107]	17,0
10 Klebrigmacher [Arakawa Chemical Co., Ltd., Japan, alicyclisches gesättigtes Kohlenwasserstoff-Petroleum-Harz, ARKON P-100]	26,0
Öl (flüssiger Polybuten-Kautschuk) [Nippon Petrochemicals Co., Ltd., Japan, HV-300]	15,0
Antioxidationsmittel [Nakarai Tesque Co., Ltd., Japan, BHT]	1,0
Wasserlösliches Polymer [The Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd., Japan, Poly(vinylalkohol)]	3,0
15 Gereinigtes Wasser	20,0
TTFD-hydrochlorid	1,0
Glycolsalicylat	3,0
I-Menthol	3,0
20 Vitamin E	0,5
Flüssigparaffin [Matsumura Petro-Chemical Co., Ltd., Japan, P-70]	10,0
Maskierungsmittel [Natriummethylendiamintetraacetat (CLEWAT)]	0,5

25 Von den vorstehenden Basis-Komponenten wurden das A-B-A-Block-Copolymer, das klebrig-machende Mittel, der flüssige Kautschuk, das Antioxidationsmittel und das Flüssigparaffin aufgeschmolzen und in einem Knetter bei etwa 150°C vermischt. Die resultierende Schmelze wurde auf etwa 90°C abgekühlt, und Glycolsalicylat, I-Menthol und Vitamin E wurden hinzugefügt. Das TTFD, das wasserlösliche Polymer und das Maskierungsmittel wurden in Wasser gelöst, und die resultierende wäßrige Lösung wurde auf etwa 70°C erwärmt und in den
30 obigen Knetter eingespeist, in dem der gesamte Ansatz durch Rühren bei hoher Geschwindigkeit gut dispergiert wurde.

Die resultierende, TTFD enthaltende Zusammensetzung wurde noch heiß auf ein Vliesmaterial mit einer Auftragsmenge von etwa 500 g/m² aufgetragen, und eine mit Silicon beschichtete Polyethylenterephthalat-Folie wurde auf die beschichtete Grundlage laminiert. Das Laminat wurde dann auf die passende Größe zugeschnitten, um einen medizinischen Klebstoff bereitzustellen.
35

Beispiel 2

	%
40 A-B-A-Block-Copolymer (wie in Beispiel 1)	20,0
Klebrigmacher [Yasuhara Oils and Fats Co., Ltd., Japan, hydriertes Polyterpen-Harz, CLEARON P100]	24,0
Öl (flüssiger Polyisobutylen-Kautschuk) [Nippon Petrochemicals Co., Ltd., Japan, TETRAX]	13,0
Antioxidationsmittel (wie in Beispiel 1)	1,0
45 Wasserlösliches Polymer (wie in Beispiel 1)	2,0
Hochgradig mit Wasser quellbares Polymer [Sanyo Chemical Industries Co., Ltd., Japan, mit Stärke geprüpftes Acrylat-Copolymer, SANWET]	1,0
Gereinigtes Wasser	20,0
50 TTFD-hydrochlorid	1,0
Glycolsalicylat	3,0
Diphenhydraminhydrochlorid	0,1
Capsicum-Extrakt	0,15
55 Gereinigtes Lanolin	14,75

Unter Verwendung der vorstehenden Komponenten wurde ein medizinischer Klebstoff wie in Beispiel 1 hergestellt.
60

Beispiel 3

	%	
A-B-A-Block-Copolymer (wie in Beispiel 1)	16,0	5
Klebrigmacher [Arakawa Chemical Co., Ltd., Japan, alicyclisches gesättigtes Kohlenwasserstoff-Petroleum-Harz, ARKON M-100]	23,0	
Öl (flüssiger Polyisopren-Kautschuk) [Kuraray Isoprene Chemicals Co., Ltd., Japan, LIR-50]	14,0	
Antioxidationsmittel (wie in Beispiel 1)	0,5	
Wasserlösliches Polymer (wie in Beispiel 1)	3,0	10
Gereinigtes Wasser	20,0	
TTFD-hydrochlorid	1,0	
Glycolsalicylat	3,0	
d,l-Campher	2,0	15
Vitamin E	0,5	
Flüssigparaffin (wie in Beispiel 1)	11,0	
Titandioxid	1,0	
Kaolin	5,0	20

Unter Verwendung der vorstehenden Komponenten wurde ein medizinischer Klebstoff wie in Beispiel 1 hergestellt.

Vergleichsbeispiel

	%	
Carboxymethylcellulose	3,0	25
Carboxyvinyl-Polymer	8,0	
Wasserlösliches Polymer (wie in Beispiel 1)	2,0	30
70-proz. Sorbit	20,0	
Glycerin	30,0	
Polyacrylsäure	5,0	
TTFD-hydrochlorid	1,0	35
Glycolsalicylat	1,0	
l-Mehtol	0,5	
Aluminiumhydroxid	0,1	
Wasser	29,4	40

Unter Verwendung der vorstehenden Komponenten wurde eine pharmazeutische Zusammensetzung in üblicher Weise hergestellt, wie in Beispiel 1 auf ein Vliesmaterial mit einer Auftragsmenge von 500 g/m² aufgetragen und auf die passende Größe zugeschnitten, um einen medizinischen Klebstoff bereitzustellen.

Die in den Beispielen 1 bis 3 und in dem Vergleichsbeispiel erhaltenen Präparate wurden jeweils in einen Beutel aus Polyethylen/Aluminium gebracht und bei 40°C gehalten, und die restlichen Mengen an TTFD wurden mittels Hochleistungs-Flüssigkeits-Chromatographen in festgelegten Zeitabständen bestimmt. Die Ergebnisse dieses Stabilitäts-Tests sind in Fig. 1 dargestellt.

Aus Fig. 1 geht hervor, daß die medizinischen Klebstoffe der Beispiele 1 bis 3, im Vergleich zu dem medizinischen Klebstoff des Vergleichsbeispiels, hinsichtlich der Beständigkeit des TTFD gegen Alterung überlegen sind.

Experimental-Beispiel

Unter Verwendung einer isokinetischen Maschine (Myoret RZ-450, Kawasaki Heavy Industries, Ltd., Japan) zur quantitativen Anwendung einer Trainingslast, die dafür ausgelegt war, eine verzögerte Myalgie zu induzieren, wurde bei 6 gesunden erwachsenen Freiwilligen eine zentrifugale Kontraktionslast 800mal auf die Oberschenkel-Streckmuskul-Gruppe (Quadriceps-Muskeln des Oberschenkels) zur Einwirkung gebracht. Unmittelbar nach der Einwirkung der Trainingsbelastung und 12, 24 und 36 Stunden danach wurden zwei Folien der medizinischen Klebstoffe des Beispiels 1 und des Vergleichsbeispiels (jede Folie 10 cm x 14 cm) auf die belasteten Bereiche aufgebracht. Der Anwendungsort befand sich 15 cm oberhalb des Kniegelenks. Das Belastungs-Experiment ohne Anwendung eines der beiden Klebstoffe diente als Kontrolle. Unter Einsatz eines 1,5 T¹ H-MRI (Magnetisches Resonanz-Abbildungs-)S-Systems (Gyrosan 515, Phillips) wurde¹ H-MRI vor und nach der Trainingsbelastung durchgeführt, und rechner-ausgewertete Abbilder von SE, IR, longitudinaler Relaxationszeit T₁ und transversaler Relaxationszeit T₂ wurden erhalten.

Bei der Daten-Analyse wurde die Trainingslast als Betrag der Arbeit (Watt und Joule) quantifiziert, und die Änderung der¹ H-MRI vor und nach dem Training wurde ausgewertet. Auf diese Weise wurden Bereiche des Interesses (ROI) festgelegt, und die Relaxationszeiten T₁ und T₂ wurden aus den Änderungen in den Abbildungen bestimmt. Die Bereiche des Interesses wurden als ROI 1 für einen Bereich auf einer Seite des Querschnitts

des Anwendungsortes, als ROI 3 für einen interessierenden Bereich auf der gegenüberliegenden Seite und als ROI 2 für einen interessierenden Bereich zwischen den obigen zwei seitlichen Bereichen bezeichnet.

Die zeitlichen Verläufe der Relaxationszeit T_2 (Mittel), die eine angemessene Indikation für das Abklingen der Muskel-Ermüdung und des Schmerzes ist, sind in den Fig. 2 bis 4 dargestellt. Fig. 2 zeigt eine graphische Darstellung, die die Ergebnisse des Kontroll-Experiments wiedergibt. Fig. 3 zeigt eine graphische Darstellung, die die Ergebnisse der Anwendung des medizinischen Klebstoffs des Vergleichsbeispiels wiedergibt, und Fig. 4 zeigt eine graphische Darstellung, die die Ergebnisse der Anwendung des medizinischen Klebstoffs gemäß Beispiel 1 wiedergibt. Die Relaxationszeit T_2 ist die Zeit, bis das Kernspin-System durch Dissipation der in Radiowellen aufgenommenen Energie in den Ausgangszustand zurückkehrt.

Aus Fig. 2 geht hervor, daß dann, wenn nur die Trainingsbelastung erfolgte und keine Medikation vorgenommen wurde, die maximale Relaxationszeit 24 bis 72 h nach der Trainingsbelastung auftrat und danach die Relaxationszeit allmählich abnahm. Wenn, im Gegensatz hierzu, die medizinischen Klebstoffe des Vergleichsbeispiels und des Beispiels 1 angewandt wurden, trat die Erholung von der Muskel-Ermüdung und der Myalgie früher ein, wie in den Fig. 3 und 4 dargestellt ist. Insbesondere mit dem medizinischen Klebstoff von Beispiel 1, der TTFD enthielt, trat das Abklingen der Muskel-Ermüdung und der Myalgie früher ein, als dies bei dem medizinischen Klebstoff des Vergleichsbeispiels der Fall war.

Patentansprüche

1. Medizinischer Klebstoff, umfassend eine ein A-B-A-Block-Copolymer, ein klebrigmachendes Mittel, eine Öl-Komponente, ein hydrophiles Polymer und Wasser umfassende Basis und, in diese eingearbeitet, einen eine Disulfid-Bindung enthaltenden medizinischen Wirkstoff.
2. Medizinischer Klebstoff nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Block A des A-B-A-Block-Copolymers eine harte Polymer-Einheit ist und der Block B desselben eine weiche Polymer-Einheit ist.
3. Medizinischer Klebstoff nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß der Block A eine Polymer-Einheit aus Vinyl-Verbindungen ist und der Block B eine Polymer-Einheit aus konjugierten Dienen ist.
4. Medizinischer Klebstoff nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß das Molekulargewicht des Blocks A 1000 bis 50×10^4 ist und das Molekulargewicht des Blocks B 5000 bis 20×10^4 ist.
5. Medizinischer Klebstoff nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Block-Copolymer, ein Styrol-Butadien-Styrol-Block-Copolymer, ein styrolisopren-Styrol-Block-Copolymer oder Methylstyrol-Isopren Methylstyrol-Block-Copolymer ist.
6. Medizinischer Klebstoff nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Block-Copolymer ein Styrol-Isoprenstyrol-Block-Copolymer ist.
7. Medizinischer Klebstoff nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das klebrigmachende Mittel ein Colophonium, ein colophonium-Derivat, ein Petroleum-Kohlenwasserstoff-Harz, ein hydriertes Petroleum-Kohlenwasserstoff-Harz, ein Cumaron-Harz, ein Terpen-Harz oder ein Phenol-Harz ist.
8. Medizinischer Klebstoff nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß das klebrigmachende Mittel ein alicyclisches gesättigtes Kohlenwasserstoff-Petroleum-Harz oder ein hydriertes Polyterpen-Harz ist.
9. Medizinischer Klebstoff nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Öl-Komponente ein flüssiger Kautschuk, ein Paraffin-Öl, ein Naphthen-Öl oder ein Wachs ist.
10. Medizinischer Klebstoff nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das hydrophile Polymer ein wasserlösliches Polymer und/oder ein mit Wasser quellbares Polymer ist, das mit Wasser quellbar ist.
11. Medizinischer Klebstoff nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das hydrophile Polymer ein wasserlösliches Polymer ist, das aus der aus Gelatine, Mannan, Gummen, Stärke-Derivaten, Cellulose-Derivaten, Poly(vinylalkohol), Poly(ethylenoxid), Polyacrylsäure-Salzen, Alginsäure-Salzen, Acryl-Polymeren bestehenden Gruppe ausgewählt ist, oder ein mit Wasser quellbares Polymer ist, das deren Copolymere umfaßt.
12. Medizinischer Klebstoff nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das hydrophile Polymer aus der aus Poly(vinylalkohol), (Stärke-Derivaten, Poly(ethylenoxid), Gummen und deren Copolymeren bestehenden Gruppe ausgewählt ist.
13. Medizinischer Klebstoff nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das hydrophile Polymer Poly(vinylalkohol) enthält.
14. Medizinischer Klebstoff nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der medizinische Wirkstoff mit einer Disulfid-Bindung ein aktives Vitamin B_1 -Derivat oder ein Salz desselben ist.
15. Medizinischer Klebstoff nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß das aktive Vitamin B_1 -Derivat oder das Salz desselben aus der aus Thiaminpropyldisulfid, Thiamintetrahydrofurfuryldisulfid und Thiamin-6-methoxycarbonyl-acetylthiopentylidisulfid und deren Salzen bestehenden Gruppe ausgewählt ist.
16. Medizinischer Klebstoff nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß das aktive Vitamin B_1 -Derivat oder das Salz desselben Thiamintetrahydrofurfuryldisulfid oder ein Salz desselben ist.
17. Medizinischer Klebstoff nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß das Thiamintetrahydrofurfuryldisulfid Salz Thiamintetrahydrofurfuryldisulfid-hydrochlorid ist.
18. Medizinischer Klebstoff nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Basis aus 5 bis 40 Gew.-% eines A-B-A-Block-Copolymers, 10 bis 50 Gew.-% eines klebrigmachenden Mittels, 5 bis 30 Gew.-% einer Öl-Komponente, 0,1 bis 10 Gew.-% eines hydrophilen Polymers und 1 bis 40 Gew.-% Wasser und einem medizinischen Wirkstoff mit einer Disulfid-Bindung besteht, der in diese Basis eingearbeitet ist.
19. Medizinischer Klebstoff nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, daß der Anteil des in die Basis eingearbeiteten medizinischen Wirkstoffs 0,01 bis 10 Gew.-% beträgt.
20. Medizinischer Klebstoff nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Basis ein Antioxidationsmit-

tel enthält.

21. Medizinischer Klebstoff nach Anspruch 20, dadurch gekennzeichnet, daß der Anteil des Antioxiationsmittels in der Basis 0,01 bis 2 Gew.-% beträgt.

22. Medizinischer Klebstoff nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Basis weiterhin wenigstens eine Komponente enthält, die aus der aus l-Menthol, d,l-Campher, Methylsalicylat, Glycolsalicylat, Vanillyl-nonylamid, pulverisiertem Phellodendron, Capsicum-Extrakt, Diphenhydramin-hydrochlorid, Chlorphen-yraminmaleat, Ammoniumglycyrrhetinat und Vitamin E bestehenden Gruppe ausgewählt ist. 5

23. Medizinischer Klebstoff, umfassend eine Basis, die ein Styrol-Isopren-Styrol-Block-Copolymer, ein klebrigmachendes Mittel, einen flüssigen Kautschuk, ein Antioxiationsmittel, Poly(vinylalkohol) und/oder ein mit Wasser quellbares Polymer und Wasser umfaßt, und einen eine Disulfid-Bindung enthaltenden medizinischen Wirkstoff, der in die Basis eingearbeitet ist. 10

24. Medizinischer Klebstoff nach Anspruch 23, dadurch gekennzeichnet, daß die Basis aus 5 bis 40 Gew.-% eines Styrollisopren-Styrol-Block-Copolymers, 10 bis 50 Gew.-% eines klebrigmachenden Mittels, 5 bis 30 Gew.-% eines flüssigen Kautschuks, 0,01 bis 2 Gew.-% eines Antioxiationsmittels, 0,1 bis 10 Gew.-% eines Poly(vinylalkohols) und/oder eines mit Wasser quellbaren Polymers und 1 bis 40 Gew.-% Wasser besteht und der medizinische Wirkstoff mit einer Disulfid-Bindung in einem Anteil von 0,01 bis 10 Gew.-% in der Basis enthalten ist. 15

25. Medizinischer Klebstoff nach Anspruch 23, dadurch gekennzeichnet, daß der medizinische Wirkstoff mit einer Disulfid-Bindung ein aktives Vitamin B₁-Derivat oder ein Salz desselben ist.

26. Medizinischer Klebstoff nach Anspruch 23, dadurch gekennzeichnet, daß der medizinische Wirkstoff mit einer Disulfid-Bindung Thiamintetrahydrofurfuryldisulfid oder ein Salz desselben ist. 20

27. Medizinischer Klebstoff, umfassend eine GrundlagenFolie, eine pharmazeutische Basis-Schicht, die einen medizinischen Wirkstoff mit einer Disulfid-Bindung enthält, und eine Folie, die diese Basis-Schicht bedeckt und sich von dieser abziehen läßt. 25

Hierzu 3 Seite(n) Zeichnungen

Fig. 1

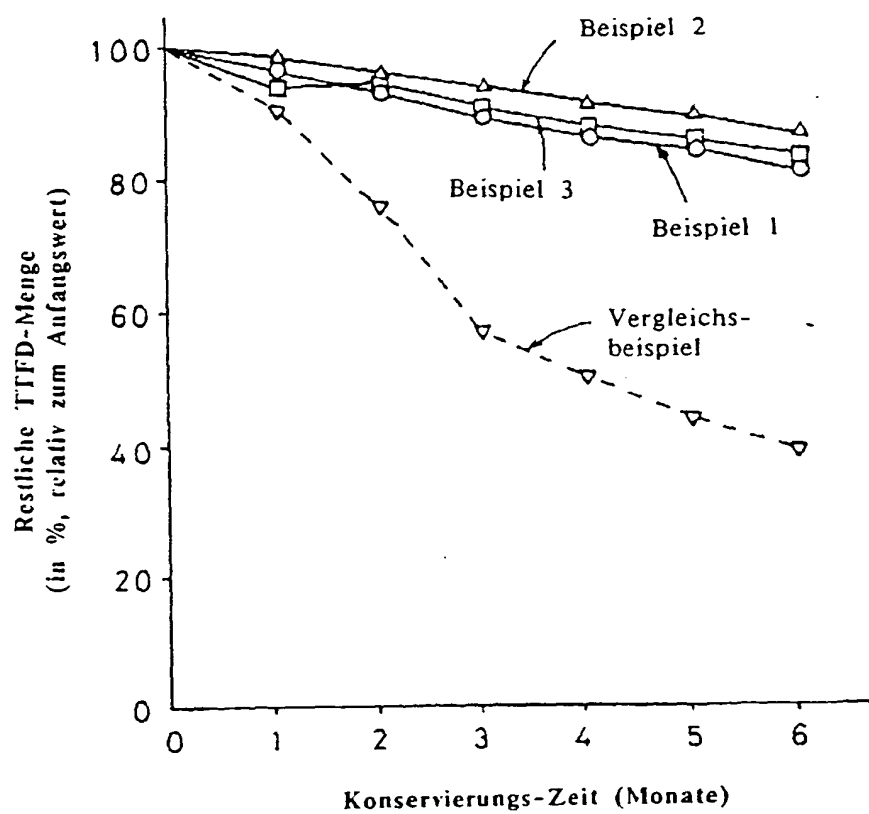


Fig. 2

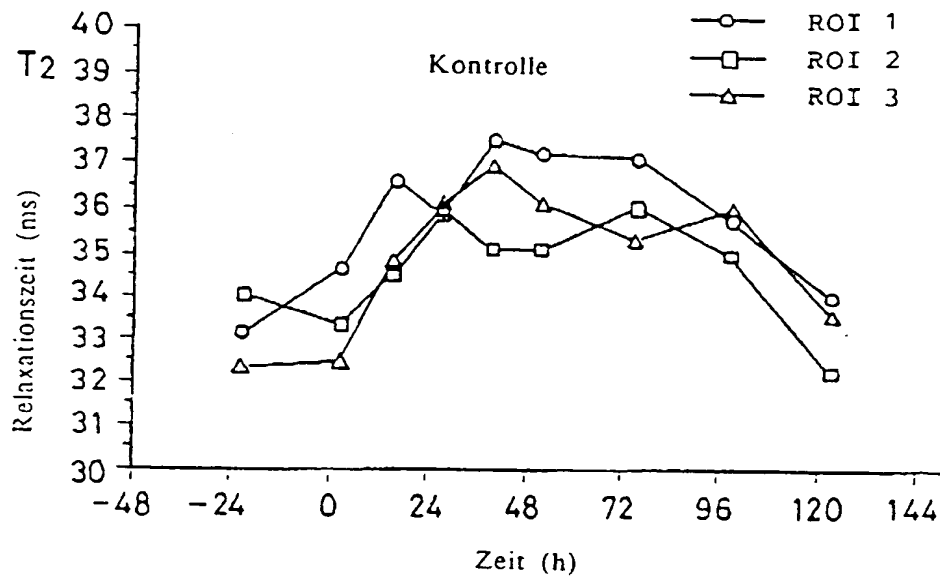


Fig. 3

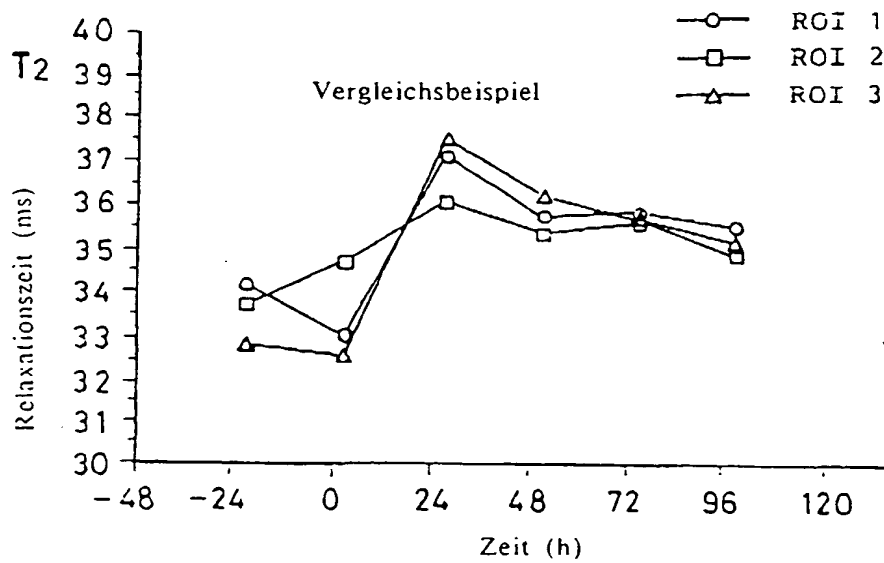


Fig. 4

